INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°37

BUSCA REALIZADA EM 25 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

DIVERSOS MEDICAMENTOS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA, FRANÇA, EUA, BRASIL, COREIA DO SUL*

O objetivo dessa revisão sistemática e metanálise é avaliar se alguma intervenção para o SARS-CoV-2 fornece benefício de mortalidade, resultados clinicamente relevantes e também verificar o perfil de segurança. Para tanto, foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central, Google Scholar, MedRxiv para identificar publicações e pré-estudos publicados (*pré-print*) relatando resultados relacionados a intervenções para a infecção por SARS-CoV-2, de 1 de dezembro de 2019 a 11 de maio de 2020. O critério de seleção foi qualquer estudo clínico prospectivo/retrospectivo em pacientes com SARS-CoV-2 ?18 anos de idade com relatório sobre intervenções terapêuticas. A síntese e extração de dados foram realizadas por dois investigadores independentes. Um total de 29 estudos com 5.207 participantes foram incluídos na análise. Oito estudos foram ensaios clínicos randomizados, quatro foram estudos prospectivos e os 17 restantes foram estudos retrospectivos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa foi de 12,8% (IC 95%: 8,1% – 17,4%) no braço de intervenção. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois braços em geral (OR: 1,36, IC 95%: 0,97-1,89). A necessidade de ventilação mecânica em pacientes com doença leve a moderada foi de 13,5% *vs.* 9,8% nos grupos intervenção e controle, sem diferença significativa (OR: 1,58, IC 95%: 0,60 – 4,15). A duração média da depuração viral no braço de intervenção foi de 6,1 dias (IQR: 4,3 – 8,8) e o braço de controle foi de 9 dias (IQR: 4,5 – 14), sem diferença significativa entre os grupos (p = 0,37). Não houve diferença significativa entre as taxas de eventos adversos combinados nos grupos intervenção e controle: 34% *vs.* 29,5% (OR: 1,44, IC 95%: 0,70 – 2,94), respectivamente. No entanto, a incidência de eventos adversos foi significativamente maior no subgrupo HCQ (OR: 3,88, IC 95%: 1,60 – 9,45, I2 = 0%). Não houve diferença significativa em outros resultados secundários. A mortalidade foi significativamente maior no grupo hidroxicloroquina (HCQ) em comparação ao controle (taxa: 1,86, IC 95%: 1,38 – 2,50).O uso de hidroxicloroquina foi associado ao aumento da mortalidade e taxas de eventos adversos. Nenhuma outra intervenção terapêutica, incluindo Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir ou Tocilizumabe, parece alterar o curso natural da doença. Há uma necessidade de ensaios clínicos randomizados bem delineados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12/16 critérios foram atendidos. Os autores não mencionam a estratégia de busca utilizada, além de utilizarem ferramentas de avaliação de risco de vieses somente em estudos individuais.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS E HOLANDA*

Nesta revisão, 14 estudos foram selecionados após busca sistemática em duas bases (Medline e Embase) e na literatura cinza. Um total de 1515 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e tratados com cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) foram avaliados quanto a eventos adversos

cardíacos. Os resultados apresentados nesta revisão sugerem que o uso de CQ e HCQ desempenha papel importante no prolongamento do intervalo QT. Esse prolongamento pode ser maior quando a HCQ é combinada com azitromicina. Dentre os 1491 pacientes com COVID-19 que fizeram uso de CQ e HCQ, 28 receberam altas doses de CQ (1g duas vezes ao dia) e dois pacientes apresentaram arritmia ventricular. Por razões de segurança, a terapia foi interrompida. Os autores também analisaram pacientes diagnosticados com malária que fizeram uso de CQ e HCQ. Pacientes com malária apresentaram menos eventos adversos cardíacos, quando comparados aos pacientes com COVID-19. No entanto, os autores relaram que pacientes de COVID-19 seriam mais velhos do que os pacientes com malária (idade média de 46,9 e 20,8, respectivamente) e também teriam mais comorbidades, o que poderia explicar a maior frequência de eventos adversos nesse grupo. Além disso, pacientes com COVID-19 apresentam alta frequência de fatores de risco para arritmia, como sepse, hipóxia, cardiomiopatia induzida por estresse e uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT (por exemplo, azitromicina). Deste modo, o monitoramento diário do eletrocardiograma é essencial para minimizar possíveis eventos adversos em pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada meta-análise). Os autores não mencionam se fizeram uso de um protocolo de revisão e de ferramentas de avaliação de risco de vieses em estudos individuais. Além disso, a busca dos artigos e extração dos dados foram realizadas por um único pesquisador e validadas por um segundo.

ANTIBIÓTICOS, ANTIVIRAIS E CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *SUÍÇA*

O objetivo dessa revisão sistemática com metanálise foi reunir informações disponíveis na literatura científica, a fim de determinar as comorbidades mais prevalentes, os sinais e sintomas clínicos, as características de imagem, os parâmetros laboratoriais, os principais tratamentos, e as complicações mais frequentes, decorrentes de pacientes com COVID-19 confirmada. Para isso, os dados foram estratificados e apresentados em diferentes coortes, a saber, pacientes pediátricos/neonatais e adultos com COVID-19, incluindo mulheres grávidas. Em seguida, foram avaliadas as evidências científicas atuais sobre a associação desses fatores de risco e mortalidade hospitalar por COVID-19. Com base em relatos anteriores, abordou-se a hipótese de que o sexo masculino, a idade avançada, a hipertensão e diabetes mellitus preexistentes são fatores de risco de morbimortalidade em pacientes com COVID-19. Foram selecionados 5.049 estudos originais, publicados entre 01/12/2019 e 28/03/2020, a partir de uma busca em 4 bases de dados bibliográficas (EMBASE, PubMed/Medline, Scopus e Web of Science). Após triagem, foram incluídos nesta revisão, 148 artigos com textos completos e revisados por pares, referentes a estudos de coorte (n = 76, ou 51,4%), relatos de casos (n = 41, ou 27,7%), ou série de casos (n = 31, ou 20,9%), que investigaram as características epidemiológicas e clínicas, as comorbidades, os parâmetros laboratoriais, as características de imagem e/ou tratamentos propostos para pacientes diagnosticados com COVID-19. As metanálises

realizadas revelaram importantes fatores de risco associados à gravidade e à mortalidade da COVID-19, onde a idade avançada (SMD: 1,25 [0,78-1,72]; p < 0,001), o sexo masculino (RR = 1,32 [1,13-1,54], p = 0,005) e as comorbidades preexistentes (RR = 1,69 [1,48 1,94]; p < 0,001) foram identificados como os principais fatores associados a uma maior mortalidade hospitalar. Os autores informaram que a heterogeneidade entre os estudos variou substancialmente, e que os vieses de publicação foram encontrados apenas em oito dos estudos incluídos (teste de Egger: p < 0,05). Em relação aos tratamentos utilizados no combate à COVID-19, foram analisados 91 estudos (61,5%). Esses estudos demonstraram que os tratamentos mais utilizados contra a COVID-19 e complicações associadas incluem o uso de antibióticos, antivirais e oxigenoterapia. Foi relatado que a administração de antibióticos e antivirais em pacientes com COVID-19 foi independente da gravidade da doença. Já para aqueles pacientes com COVID-19 grave, houve maior necessidade de ventilação mecânica, hemodiálise, diálise peritoneal, e hemofiltração, em comparação com aqueles com COVID-19 não grave. Em adição, observou-se que os corticosteroides têm sido comumente administrados a pacientes hospitalizados com doença grave, embora seu benefício seja contestado.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. Não fica claro na revisão se a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes PICO (população, intervenção, comparador, desfechos). Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. Não foi apresentada uma lista de estudos excluídos, nem justificativas para tais exclusões. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos nesta revisão. Os próprios autores declararam a possibilidade de riscos consideráveis de viés de seleção não terem sido considerados, uma vez que a literatura cinzenta (artigos *pré-prints*, por exemplo) foi excluída das análises. O teste de Egger utilizado, que avalia o viés de publicação, pode não ter o poder estatístico suficiente para detectar vieses quando o número pequeno de estudos é utilizado (ou seja, < 10). Destaca-se que nesta revisão, o viés de publicação foi encontrado em apenas oito estudos. A meta-análise de gravidade e mortalidade só pôde ser realizada com um pequeno número de estudos; dentre os 148 estudos incluídos, poucos foram os que forneceram dados separadamente para diferentes grupos de gravidade da doença (por exemplo, não grave, grave, sobreviventes, não sobreviventes). Por fim, os critérios para classificar pacientes em coortes graves e não graves da doença por COVID-19 variaram entre os estudos, levando a uma heterogeneidade adicional entre os estudos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA COM METANÁLISE \ *BRASIL*

O uso *off-label* da hidroxicloroquina (HCQ) para tratar a COVID-19 é global. Foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida a fim de analisar de forma crítica evidências advindas de estudos que tratam sobre a eficácia e segurança do uso da HCQ e cloroquina (CQ) na COVID-19. Dos 129 estudos pré-selecionados, 119 estudos foram incluídos: 3 ensaios clínicos randomizados abertos, um ensaio clínico não randomizado, um coorte prospectivo, cinco coortes históricos e 109 estudos clínicos comparativos em andamento. Os dez estudos com dados publicados compararam HCQ ou CQ com a terapia padrão em 4.483 adultos hospitalizados com COVID-19. Os resultados dos desfechos foram: a) negativação da carga viral (PCR): a metanálise não encontrou diferença significativa entre o grupo HCQ e o grupo que recebeu terapia padrão após sete dias (RR: 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; I2 = 0%) e após 14 dias (RR: 0,99; IC95%: 0,90 a 1,08; I2 = 0%); b) tempo para negativação da carga viral: os ensaios clínicos não identificaram diferença entre HCQ e a terapia padrão (HR: 0,846; IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341); c) melhora clínica: os estudos clínicos encontraram resultados divergentes quanto a melhora da febre e a tosse; d) necessidade de ventilação mecânica: a metanálise foi imprecisa, incluindo tanto estimativas de redução quanto de aumento do risco de ventilação mecânica com o uso de HCQ (RR: 1,51; IC95%: 0,63 a 3,84; I2 = 78%); d) progressão radiológica: a metanálise não identificou diferença entre HCQ e terapia padrão após 3 a 5 dias (RR: 1,15; IC95%: 0,58 a 2,29; I2 = 56%) ou após 14 dias (RR: 1,00; IC95%: 0,88 a 1,13); e) tempo de hospitalização: os resultados dos quatro estudos foram inconsistentes quanto ao efeito da HCQ ou CQ no tempo de internação. Dois estudos sugeriram um benefício e dois não identificaram qualquer benefício quando comparadas à terapia padrão; f) eventos adversos: a metanálise dos estudos randomizados mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da HCQ quando comparado com a terapia padrão (RR: 2,75; IC95%: 1,42 a 5,33; 3 estudos; 242 participantes; I2 = 0%), em análises ajustada, mostrou que o uso de HCQ se associou significativamente ao aumento do risco de parada cardiorrespiratória (RR: 2,01; IC95%: 1,13 a 3,57), prolongamento do intervalo QT (RR:2,45; IC95%: 1,34 a 4,47), alteração eletrocardiográfica (incluindo arritmia ou prolongamento do intervalo QT) (RR:1,95; IC95%: 1,33 a 2,85); g) mortalidade: a metanálise foi imprecisa e o intervalo de confiança da estimativa de efeito incluiu tanto aumento quanto redução de risco de morte hospitalar associado à exposição ao uso da CQ ou da HCQ (RR: 1,03; IC95%: 0,42 a 2,52; 6 estudos, 1794 participantes; I2 = 90%). Utilizou-se a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão e obteve-se como resultado: evidência "muito baixa" para todos os desfechos avaliados, que se referem à imprecisão, inconsistência e ao risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. Foram catalogados 58 tipos de vieses nos estudos encontrados e estes podem contribuir para que resultados de estudos clínicos se distanciem da verdade. Os autores concluem que, devido à confiança muita baixa no conjunto final das evidências, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda são incertas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*,16/16 critérios foram atendidos. Através da metodologia GRADE, foi avaliada a certeza das evidências dos desfechos apresentados nos artigos selecionados , destacando-se a heterogeneidade dos dados apresentados.

REMDESIVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ EUA, DINAMARCA, REINO UNIDO, GRÉCIA, ALEMANHA, COREIA, MÉXICO, ESPANHA, JAPÃO E CINGAPURA

Trata-se de um ensaio clínico fase 3, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança do Remdesivir no tratamento de adultos hospitalizados com diagnóstico laboratorial confirmado de COVID-19 e com evidência de envolvimento do trato respiratório inferior. A taxa de randomização do estudo foi de 1:1 para os grupos remdesivir e placebo. O remdesivir foi administrado por via intravenosa com dose de 200 mg no dia 1, seguido por uma dose de manutenção de 100 mg administrada diariamente nos dias 2 a 10. Uma solução salina foi usada como placebo correspondente e foi administrada de acordo com o mesmo esquema e no mesmo volume do medicamento ativo, além de mascarada com sacos e tubulação opacas para manter o cegamento. O período de acompanhamento dos pacientes foi de 29 dias. Os resultados preliminares dos 1059 pacientes (538 designados para remdesivir e 521 para placebo) com dados disponíveis após a randomização indicaram que aqueles que receberam remdesivir tiveram um tempo médio de recuperação menor que o grupo placebo (mediana de 11 dias em comparação com 15 dias; taxa de recuperação de 1,32; IC 95%: 1,12 a 1,55; P < 0,001). As estimativas de mortalidade de Kaplan-Meier, em 14 dias, foram de 7,1% com remdesivir e 11,9% com placebo (taxa de risco de morte, 0,70; IC95%: 0,47 a 1,04). Eventos adversos graves foram relatados para 114 dos 541 pacientes do grupo remdesivir (21,1%) e 141 dos 522 pacientes do grupo placebo (27,0%), sendo 28 eventos adversos graves de insuficiência respiratória no grupo remdesivir (5,2% dos pacientes) e 42 no grupo placebo (8,0% dos pacientes). Os achados preliminares apoiam o uso do remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19, necessitando oxigenoterapia suplementar. Dada a alta mortalidade mesmo com o uso de remdesivir, outras estratégias devem ser avaliadas como agentes antivirais em combinação com outras abordagens para melhores resultados no tratamento de pacientes com COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado a baixo.1.Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2.Ocultação de alocação: ocultação de alocação feita por uma central (baixo risco de viés).3.Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo foi cego para os participantes e para os profissionais (baixo risco de viés). 4.Cegamento de avaliadores de desfecho: mencionam cegamento de avaliadores de desfechos, mas não há informação suficiente sobre medidas de cegamento utilizadas (risco de viés incerto). 5.Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6.Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7.Outras fontes de viés: o estudo aparenta estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA 2 E INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

COORTE RETROSPECTIVA \ COREIA

Nesta coorte retrospectiva de base populacional, os pesquisadores avaliaram a associação entre o uso de fármacos inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e a taxa de mortalidade hospitalar (desfecho primário), a partir da análise dos dados de 1954 pacientes hospitalizados com COVID-19 (confirmada por RT-PCR). Dentre esses pacientes, 377 eram usuários de Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA) ou de Inibidores da ECA (IECA), enquanto que 1577 foram classificados como não usuários de inibidores do SRAA (grupo controle). As características demográficas e os dados clínicos dos pacientes, incluindo comorbidades, tratamentos medicamentosos com esteroides, imunossupressores, antibióticos, antivirais, hidroxicloroquina e vasopressores, foram utilizados para comparar os desfechos de interesse. Como resultado da análise desses dados, os autores relataram que a mortalidade intra-hospitalar foi observada em 33/377 usuários de BRA ou IECA (9%), enquanto que entre os não usuários, a mortalidade foi de 55/1577 (3%) ($p < 0,001$). Contudo, destacam que os pacientes usuários de BRA ou IECA eram homens, mais velhos e mais imunossuprimidos, com mais comorbidades, e necessitaram de mais tratamento durante hospitalização, quando comparados aos não usuários de inibidores do SRAA. Após análise estatística multivariada, ajustada para idade, sexo, Índice de Comorbidade Charlson, imunossupressão e tipo de hospital, os resultados revelaram que o risco elevado de mortalidade entre os usuários de inibidores do SRAA desapareceu, após o ajuste para esses fatores de confusão (OR ajustado = 0,88; IC 95%, 0,53-1,44; $p = 0,60$). Em adição, não foram observadas diferenças significativas entre usuários e não usuários de inibidores do SRAA, em termos de uso de vasopressores, modos de ventilação, oxigenação por membrana extracorpórea, hemodiálise, diálise peritoneal, e eventos cardíacos agudos. Como conclusão, os autores informam que os resultados encontrados sugerem que o uso prévio BRA ou IECA não foi independentemente associado à maior taxa de mortalidade entre os pacientes com COVID-19 na Coreia, porém advertem que tal controvérsia exige ainda comprovação por meio de ensaios clínicos multicêntricos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/11 critérios foram atendidos. Em relação aos dados de comorbidades dos pacientes, a precisão dos códigos de diagnóstico utilizados nos registros coreanos pode ser limitada, e, embora pouco provável, os autores ressaltam que sempre há a possibilidade de codificação excessiva ou insuficiente. Os autores destacaram as limitações de algumas informações no banco de dados utilizado, como falta de informações sobre tabagismo, resultados laboratoriais e sobre a causa das mortes. Sendo assim, uma vez que a probabilidade de sobrevida caiu abruptamente nos primeiros dias, para toda a coorte de pacientes, é possível que essa mortalidade precoce esteja relacionada a eventos cardíacos agudos ou embolia pulmonar aguda, em vez de doença respiratória relacionada à COVID-19. É importante destacar que o desenho observacional retrospectivo não exclui por completo a possibilidade de confusão residual, e impede a inferência causal em relação à associação do uso de inibidores do SRAA e a taxa de mortalidade hospitalar devido à COVID-19. Para estabelecer tal causalidade, seria necessária a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados. Contudo, os autores ressaltam que a inscrição de um número suficiente de pacientes, em um curto período, provavelmente não seria viável, e alegam que os dados observacionais aqui apresentados representam, atualmente, as evidências mais robustas disponíveis sobre o uso de inibidores do SRAA e taxa de mortalidade hospitalar entre pacientes com COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

TOCILIZUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Uma coorte de 51 pacientes com pneumonia severa da COVID-19 tratada com tocilizumabe *off-label* foi acompanhada a fim de avaliar os desfechos primários: morte e alta hospitalar; e desfechos secundários: alteração do grau de gravidade da doença, mudança da oxogenioterapia em diferentes momentos do início do tocilizumabe. Foram administrados outros medicamentos juntamente ao tocilizumabe, tais como: hidroxicloroquina (98%), lopinavir/ritonavir (84%) e remdesivir (45%), bem como 76% dos pacientes receberam antibioticoterapia. Dos 51 pacientes, 84% são classificados em estágio severo e 12% em estado criticamente severo. A hipertensão arterial foi a comorbidade mais presente, em 60%. A mediana do intervalo de tempo desde o início dos sintomas até o início do tratamento com tocilizumabe foi de 12 dias (IQR, 10-16). Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 34 dias (IQR 32-37) depois de receber a primeira dose de tocilizumabe; durante esse período, 31 pacientes (61%) receberam alta, 14 (27%) faleceram e 6 (12%) ainda estavam hospitalizados. A taxa de mortalidade durante um período de observação de 30 dias foi de 27%, incluindo 5 de 6 pacientes (83%) que estavam recebendo ventilação invasiva e 9 de 45 (20%) em suporte não invasivo de oxigênio no momento do tratamento com tocilizumabe. A taxa de mortalidade foi significativamente associada à ventilação mecânica no início do estudo 83,3% *vs.* 20% dos pacientes em suporte não invasivo de oxigênio; p = 0,0001. Idade, sexo e o intervalo entre o início dos sintomas e a administração de tocilizumabe não influenciaram neste desfecho. Dos 51 pacientes, 34 (67%) apresentaram melhora em sua classe de gravidade clínica; 17 (33%) apresentaram piora do estado clínico, incluindo os 14 pacientes que faleceram. A incidência cumulativa de melhora clínica das características basais até o dia 30 de acompanhamento foi de 67% (IC 95%: 56-82). Os autores concluem que o tocilizumabe parece exercer um efeito rapidamente benéfico na febre e na inflamação, embora não tenha impacto significativo no resultado clínico. Além disso, quando da utilização de medicamento em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, é importante ter cautela, devido ao alto risco de infecções secundárias. Os autores sugerem que somente estudos randomizados e controlados poderão definir a eficácia do tocilizumabe em pacientes com diferentes estágios da doença, bem como melhor momento da administração do medicamento e grupos em que essa administração não traz benefício.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07/11 critérios foram atendidos, de modo que 2/11 critérios eram não aplicáveis. Limitações do estudo observadas: ausência de um grupo controle e de randomização; fator de confusão referente à eficácia de tocilizumabe foi o seu uso em associação, ou em monoterapia, com outros medicamentos.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo, os autores avaliaram, retrospectivamente, as características, tratamento e resultados de casos pediátricos de COVID-19 no Hospital Infantil de Wuha*n* ao longo de 3 meses. Uma análise de regressão dos riscos proporcionais de Cox foi usada para avaliar os fatores associados aos resultados clínicos. Ao final do período, 75 crianças haviam recebido alta, das quais apenas uma apresentava pneumonia grave e uma foi um caso crítico. A idade média foi de 6,06 anos (intervalo de 1 mês a 15 anos) e o que se observou é que crianças menores de 2 anos foram mais suscetíveis a COVID-19, pois foram a maior proporção de casos (28%). Quanto ao tratamento, todos os pacientes receberam nebulização com interfero*n* ?1b humano recombinante (1?4 ?g/kg/d). Oito casos (10,7%), incluindo os pacientes graves e críticos, receberam ribavirina concomitantemente (10 mg/kg/d I.V.). Vinte e três pacientes (30,7%) receberam medicina tradicional chinesa (MTC) para terapia antiviral, dos quais 14 eram pneumonia leve e o restante eram infecções respiratórias agudas superiores ou infecções assintomáticas. Além disso, 5 casos (6,7%) com pneumonia leve receberam arbidol por via oral (10 mg/kg/dia para crianças < 50 kg; 0,6 g/dia para crianças com ?50 kg), indicado para infecção causada pelo vírus influenza em crianças. Vinte pacientes (26,7%) receberam oseltamivir, dos quais 4 tinham co-infecção com o vírus influenza e o restante foi tratamento empírico. Metade dos pacientes foram tratados com agentes antibacterianos (cefalosporinas de primeira ou segunda geração), mas a maioria dos casos o tratamento foi interrompido após a confirmação da COVID-19. Os autores relatam que 37,3% dos pacientes foram co-infectados com pneumonia por Mycoplasma e todos receberam azitromicina por via oral. O tempo médio de internação foi de 10,6 dias. Em uma análise multivariada do modelo de Cox, não foi observado nenhum fator associado ao tempo de internação. O tempo médio de depuração do RNA de SARS-CoV-2 foi de 6,4 dias e, na análise multivariada, nenhum dos fatores foi relacionado ao tempo de liberação do RNA da SARS-CoV-2. Os autores concluem que a COVID-19 em casos pediátricos é mais leve do que os adultos e que a eficácia da terapia antiviral em crianças com COVID-19 ainda precisa ser avaliada.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta “*JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*” 6/8 critérios foram atendidos. Apesar de se tratar um estudo descritivo, os autores destacam o fato que a infecção pelo SARS-CoV-2 é menos grave em crianças que em adultos e que uma maior atenção deve ser dada a crianças com menos de 2 anos de idade. Porém, a terapia mais adequada ainda está pendente de avaliação por ensaios clínicos.

HEPARINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *REINO UNIDO*

Este foi um estudo de pacientes internados em uma UTI de 1 de março de 2020 a 21 de abril de 2020 com COVID-19 confirmado por PCR. Informações clínicas e laboratoriais foram coletadas das anotações médicas. Foram identificados registros dos pacientes que apresentavam anticoagulação terapêutica com heparina subcutânea de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada intravenosa (HNF). A resistência à heparina foi definida como exigindo > 35.000 unidades de heparina por dia para aqueles que estão na HNF. Ademais, foi realizado um estudo *in vitro* de picos de HBPM em uma amostra de conveniência desses pacientes. No total, 69 pacientes foram admitidos com COVID-19 na UTI no período do estudo e 15 receberam anticoagulação terapêutica com HBPM ou HNF. Um paciente do grupo recebeu HBPM (e nenhuma HNF) e não apresentou níveis máximos de anti-Xa. Das 10 infusões de HNF, 8 (80%) pacientes apresentaram resistência à heparina e desses 8 pacientes, 3 necessitaram > 50.000 unidades de heparina por dia para manter o alvo terapêutico. No total, 17 ensaios anti-Xa foram realizados. Todos os pacientes em HNF tiveram a razão de tromboplastina parcial ativada (APTR) prolongada para > 1,5 nas primeiras 24 h do início da infusão. A APTR foi concordante com o anti-Xa em 11/17 (73%) resultados. No total, 7 pacientes receberam HBPM terapêutica (dalteparina) para tratamento do tromboembolismo venoso, dos quais 5 pacientes tiveram pico de anti-Xa realizado (após pelo menos 3 doses e ainda em UTI). Para os 3 pacientes em regimes terapêuticos de HBPM duas vezes ao dia, o pico foi < 0,5 UI/mL em todos os casos e para os 2 pacientes em regimes de HBPM uma vez ao dia, os níveis de pico foram de 0,82 e 0,46 UI/mL. Não houve associação da resistência à heparina com o tabagismo ou com doença pulmonar obstrutiva crônica, fatores de risco para resistência à heparina. Os autores concluem que pacientes com COVID-19 na UTI são resistentes à heparina, mesmo recebendo anticoagulação terapêutica com HNF e podem ter níveis reduzidos de pico de anti-Xa com HBPM terapêutica. Isso pode oferecer algumas ideias sobre o motivo pelo qual foram observadas altas taxas de falha da tromboprofilaxia no COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Não foram identificados fatores de confusão além do que já havia sido previsto na literatura, tampouco, métodos para lidar com fatores de confusão.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Neste artigo, os autores descrevem o caso de um paciente do sexo masculino, de 70 anos de idade, sem histórico familiar ou médico relevante, e eletrocardiograma normal (ECG), que se apresentou na emergência relatando 6 dias de tosse, febre e dispneia, sintomas sugestivos de pneumonite por COVID-19. O exame de RT-PCR foi positivo para SARS-CoV-2, e ele recebeu hidroxicloroquina (HCQ) (400 mg 2x/dia no 1º dia, seguido de 200 mg 2x/dia, por mais 4 dias). Este tratamento foi complementado com 500 mg/dia de azitromicina (AZC), durante estes 5 dias. No 14º dia da internação, ele desenvolveu bradicardia, inversão difusa da onda T e prolongamento grave do intervalo QT (620 ms) e QT corrigido (532-560 ms). A infusão de isoproterenol restaurou rapidamente a frequência cardíaca normal (70 bpm) e novos ECGs mostraram intervalo QTc normal com ondas T planas e invertidas na maioria das derivações de ECG. Os indicadores de equilíbrio eletrolítico e função renal estavam dentro dos valores normais durante toda a internação, mas foi demonstrada uma elevação transitória leve da troponina I. Um ecocardiograma transtorácico mostrou função sistólica normal e sem defeitos segmentares ventriculares. Segundo os autores, a inversão difusa da onda T e a elevação transitória da troponina sustentam um papel significativo da inflamação do miocárdio no prolongamento do intervalo QT neste paciente. Como conclusão, os autores destacam que este caso enfatiza que o prolongamento do intervalo QT pode ser o resultado de mecanismos diferentes, ou concomitantes à toxicidade dos medicamentos (HCQ e AZC) em pacientes com COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 03/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram claramente descritas no artigo. O histórico do paciente antes do tratamento, e sua condição clínica pós-intervenção foram descritos de forma superficial. A evolução clínica do paciente não foi apresentada como uma linha do tempo.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

Trata-se de uma série de casos, para o qual foram incluídos 136 indivíduos. Pacientes leves não foram incluídos neste estudo. Pacientes moderados foram tratados como um grupo (M), *n* = 103 (75,7%), e pacientes graves e críticos foram outro grupo (SC), *n* = 33 (24,3%). Pacientes moderados receberam tratamento sintomático. Pacientes graves e críticos receberam prevenção ativa de complicações e suporte à função de múltiplos órgãos com base no tratamento sintomático. Houve diferenças significativas nas incidências de doenças médicas crônicas concomitantes (por exemplo, hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares), febre, tosse seca e dispneia entre os dois grupos ($P < 0,05$). Comparado com os do grupo M, a contagem de linfócitos foi significativamente menor do que no grupo SC, enquanto a concentração sérica de proteína C reativa, procalcitonina, creatinina, dímero D, desidrogenase lática, mioglobina e troponina I (cTnl) era significativamente maior no grupo

SC (P < 0,05). Os principais medicamentos terapêuticos foram antivirais, antibióticos, glicocorticoides, imunomoduladores, medicamentos tradicionais chineses e medicamentos sintomáticos de suporte. Houve diferenças significativas nas incidências de choque, lesão miocárdica, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e lesão renal entre os dois grupos (P < 0,05). Entre os 136 pacientes, 99 (72,7%) se curaram, 14 (10,3%) foram transferidos para outro hospital e 23 (16,9%) morreram. Os autores concluem que idosos com doenças crônicas são mais propensos a desenvolver COVID-19 grave ou crítica, com danos a múltiplos órgãos ou lesões sistêmicas. A melhora na contagem de linfócitos e da proteína C reativa pode estar associada ao melhor prognóstico da COVID-19. O uso combinado de três ou mais medicamentos antivirais deve ser evitado. A combinação de drogas antibacterianas de amplo espectro não é recomendada e o risco de lesão hepática induzida por drogas deve ser monitorado. Durante a hospitalização do paciente, seu plano de tratamento deve ser avaliado e ajustado de acordo com seus sinais vitais, sintomas clínicos, exames laboratoriais e alterações de imagem.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8/10 critérios foram atendidos. Os autores relatam diversos casos e comparam os desfechos e características de acordo com a gravidade do caso e não com o tratamento utilizado, o que dificulta a conclusão sobre qual a melhor opção terapêutica para a COVID-19.

VACINA

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA E ESTADOS UNIDOS*

A vacinação é considerada uma das estratégias mais eficazes contra as infecções virais e pode limitar a propagação da COVID-19. Embora exista uma necessidade urgente de disponibilizar essas vacinas, várias características críticas precisarão ser avaliadas. Estudos mostraram que anticorpos monoclonais isolados dos pacientes com COVID-19 podem neutralizar o SARS-CoV-2. No entanto, não se sabe se esta proteção seria duradoura. Além disso, um estudo recente identificou mais de 200 anticorpos monoclonais de pacientes com COVID-19 que podem se ligar ao receptor do SARS-CoV-2. A identificação dos epítopos direcionados por esses anticorpos será crucial para determinar os sítios antigênicos no SARS-CoV-2. No momento, há vários candidatos a vacina usando diferentes tecnologias: vetor adenoviral tipo 5, vírus inativado, mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas e DNA plasmídico, vírus vivo atenuado e subunidade proteica. Os autores se mostram otimistas quanto ao rápido desenvolvimento de uma vacina para a COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Esse estudo discute algumas estratégias para o desenvolvimento de vacina da COVID-19 baseado principalmente nos estudos com SARS e MERS. Os autores também discutem alguns pontos críticos que devem ser levados em considerações para facilitar o desenvolvimento dessas vacinas.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *CANADÁ E ESTADOS UNIDOS*

Nesta revisão, os autores avaliam o papel do remdesivir no tratamento da COVID-19. Em estudo com 53 pacientes diagnosticados com COVID-19 que receberam remdesivir, 30 (56%) estavam recebendo ventilação mecânica no início do estudo e outros 4 (8%) necessitavam de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). O remdesivir foi iniciado em média 12 dias após o início dos sintomas. Após um acompanhamento médio de 18 dias, 7 (13%) pacientes morreram, incluindo 6 (18%) que estavam recebendo ventilação invasiva. Eventos adversos foram relatados em 32 (60%) pacientes, incluindo 12 (23%) que experimentaram pelo menos um evento adverso grave. Os eventos adversos mais frequentes foram elevações de enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão. No entanto, o estudo apresentou limitações como ausência de grupo controle, pequeno tamanho amostral e curta duração de acompanhamento. Em um segundo estudo, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a eficácia do remdesivir no tratamento da COVID-19. Nesse estudo, 237 adultos hospitalizados com COVID-19 grave foram internados em 10 centros hospitalares para um curso de tratamento de 10 dias (200mg no primeiro dia seguido de 100mg diariamente nos dias 2 a 10). O desfecho primário foi o tempo até a melhora clínica. Com relação ao desfecho primário, não houve diferença significativa no tempo até a melhora clínica entre os grupos remdesivir e placebo [mediana 21 (IQR: 13-8) dias versus 23 (IQR: 15-28), respectivamente; HR = 1,23 (IC 95%: 0,87-1,75)]. Também não houve diferenças significativas na mortalidade em 28 dias [remdesivir 14% *vs.* . placebo 13%, diferença 1,1% (IC 95% 8,1-10,3)]. Outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou o remdesivir (200 mg no primeiro dia e 100 mg nos dias 2 a 10) em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. O tempo médio para recuperação foi de 11 dias no grupo remdesivir *vs.* . 15 dias no grupo placebo (HR = 1,31; IC 95%: 1,12 a 1,54). A mortalidade foi numericamente, mas não estatisticamente menor no grupo remdesivir (8,0% *vs.* . 11,6%; p = 0,059). Mais estudos são necessários determinar o papel dessa terapia no tratamento da COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o uso do remdesivir no tratamento da COVID-19. Os autores detalham como e onde buscaram os estudos, no entanto, não mencionaram o uso de critérios de inclusão. Os dados dos estudos incluídos foram bem detalhados e esses foram avaliados de forma crítica pelos autores.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Os autores trazem um apanhado geral sobre a terapia do plasma convalescente (PC) em pacientes diabéticos e com comorbidades hepáticas com a COVID-19. Muitos dos estudos que os autores trazem como referência descrevem o uso de PC em doenças tais como: MERS, SARS, H1N1, H5N1 e poucos para a COVID-19. Alguns estudos citados obtiveram resultados quanto a melhora clínica após a administração dos anticorpos neutralizantes, bem como a supressão da viremia com negativação

após 12 dias da administração do PC, embora esses estudos descritos foram realizados com poucos pacientes. Os autores trazem os estudos que estão em andamento no mundo, mostrando a titulação de anticorpos neutralizantes administrada e em grande parte deles, a população do estudo é de pacientes com estágio severo à crítico. Em algumas cidades da Índia, realiza-se a administração dessa terapia e após o 2° ao 4° do uso de PC, o paciente já não necessita do suporte de ventilação mecânica e a alta hospitalar ocorre dentro de 10 dias. De acordo com o autor, o plasma convalescente de 1 paciente recuperado da COVID-19 é suficiente para tratar dois a três pacientes. Os autores descrevem as etapas do protocolo de preparo do plasma convalescente, bem como, de acordo com experiência prévia do uso de PC em doenças como SARS, H1N1 e Ebola, a segurança, pois PC é bem tolerado na maioria dos pacientes que o utilizaram. Os eventos relacionados à transfusão foram relatados em poucos pacientes, tais como: sobrecarga circulatória, reações anafiláticas, lesões pulmonares agudas relacionadas à transfusão (rara – 1/5000). A investigação de agentes infecciosos, HIV, HBV e HCV, deve ser realizada de forma completa com métodos de maior acurácia. Os autores concluem que a terapia de PC pode ser utilizada em pacientes diabéticos e com doenças hepáticas subjacentes infectados por SARS-CoV-2.Ainda de acordo com o estudo, esses pacientes possuem o maior risco de contrair a doença e são poucos os dados disponíveis sobre o uso dessa terapia neste grupo de pacientes. A dose ideal, o tempo de administração e os aspectos clínicos da terapia com PC devem ser investigados. São necessários estudos clínicos randomizados em pacientes com essas comorbidades, bem como estabelecer a eficácia e segurança dessa terapia neste grupo de pacientes com a COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores objetivam descrever um panorama geral sobre o uso de plasma convalescente em pacientes com diabetes e doenças hepáticas subjacentes, mas não foram descritos muitos estudos com infecção por SARS-CoV-2 nos grupos de pacientes com doenças subjacentes. Sobre o uso de plasma convalescente, muitos dos estudos descritos utilizaram essas terapias em outras doenças e ainda são poucos na COVID-19. Os autores descrevem as plataformas de busca da literatura utilizadas em seu artigo e os estudos clínicos que estão em andamento com uso de PC para infecções por SARS-CoV-2.

ANAKINRA

RELATO DE CASOS \ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de cinco pacientes com o uso de Anakinra em COVID-19 grave/moderada, com comprometimento pulmonar. Logo após a internação, todos os pacientes receberam tratamento com alta dose de anakinra I.V., adicionado ao padrão atual de atendimento, que era individual para cada paciente, mas incluiu HCQ, enoxaparina, antivirais e azitromicina. A dose inicial foi de 100 mg a cada 8 horas (300 mg/dia) por 24 a 48 horas, seguida de redução gradual, de acordo com a resposta clínica. Todos os cinco pacientes apresentaram rápida resolução da inflamação sistêmica e melhora notável dos parâmetros respiratórios, com redução da necessidade de suporte de oxigênio e melhora precoce das anormalidades da tomografia computadorizada do tórax antes da alta em três pacientes. Todos os pacientes receberam alta 6 a 13 dias após o início do Anakinra. Não foram observadas

infecções secundárias ou outros eventos adversos. Os autores concluem que, nessa experiência preliminar, a adição de alta dose de anakinra IV ao padrão de tratamento permitiu o controle rápido das manifestações inflamatórias da COVID-19, levando a um resultado favorável.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*" 4/8 critérios foram atendidos. Relatos de caso não oferecem informações robustas que sejam capazes de orientar a tomada de decisão por gestores. Atualmente há vários ensaios clínicos registrados na plataforma *clinicaltrials.gov* (por exemplo NCT04339712/ Grécia; NCT04362111/ EUA; NCT04366232/ França) que poderão dar suporte, ou não, aos achados destes casos.

REFERÊNCIAS

1. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh MS. **A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic options against SARS-CoV-2**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.20.20108365. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/23/2020.05.20.20108365.abstract
2. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. **QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review**. Heart Rhythm. (2020) doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008
3. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, *et al.* **Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20103804.
4. Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. **Hidroxicloroquina e cloroquina para Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/. Acessado em: [25, maio, 2020]
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report**. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 22; Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764
6. Jung SY, Choi JC, You SH, Kim WY. **Association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with COVID-19-related outcomes in Korea: a nationwide population-based cohort study**. Clinical Infectious Diseases, ciaa624, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa624
7. Morena V, Milazzo L, Oreni L, *et al.* **Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy [published online ahead of print, 2020 May 21]**. Eur J Intern Med. 2020;S0953-6205(20)30196-5. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.011
8. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, Xu H. **Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes**. J Clin Virol. 2020 May 7;128:104425. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104425.
9. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, *et al.* **Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit**. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0
10. Merino JL, Martınez-Cossiani M, Iniesta A, Escobar C, Rey JR, Castrejon-Castrej S. **COVID-19 and QT interval prolongation: more than just drug toxicity? EP Case Express**. doi:10.1093/europace/euaa145
11. Yang Q, Xie L, Zhang W, Zhao L, Wu H, Jiang J, *et al.* **Analysis of the clinical characteristics, drug treatments and prognoses of 136 patients with coronavirus disease 2019**. J Clin Pharm Ther [Internet]. 2020 May 25;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/jcpt.13170
12. Lv H, Wu NC, Mok CKP. **COVID-19 vaccines: knowing the unknown**. European Journal Immunology. (2020) doi: 10.1002/eji.202048663.
13. Jorgensen SC, Kebriaei R, Dresser LD. **Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19**. Pharmacotherapy. 2020 May 23. doi: 10.1002/PHAR.2429

14. Pawar, A Y, Hiray, A P, Sonawane, D D, Bhambar, R S, Derle, D V, & Ahire, Y S (2020). **Convalescent plasma: A possible treatment protocol for COVID- 19 patients suffering from diabetes or underlying liver diseases**. Diabetes & metabolic syndrome, 14(4), 665 – 669. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.023
15. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, Angelelli A, Caorsi R, Feasi M, Calautti F, Castagnola E, Rollandi GA, Ravelli A, Cassola G, Gattorno M. **Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease**. J Allergy Clin Immunol. 2020 May 10:S0091-6749(20)30634-5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.
16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (26 de maio de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 25/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04399356/ EUA	Antiparasitário	Niclosamide	Placebo	Ainda não recrutando	25/05/2020	Tufts Medical Center
2	NCT04400058/ País não declarado	Imunoterapia	Octagam 10% (imunoglobulina humana)	Placebo	Ainda não recrutando	25/05/2020	Octapharma
3	NCT04400032/ Canadá	Terapia celular	Células mesenquimais estromais em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	25/05/2020	Ottawa Hospital Research Institute; Stem Cell Network
4	NCT04399980/ EUA	Produto biológico	Mavrilimumab	Placebo	Recrutando	25/05/2020	The Cleveland Clinic; Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.
5	NCT04399889/ EUA	Terapia celular	Células mesenquimais estromais de tecido de cordão	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	25/05/2020	Joanne Kurtzberg, MD; The Marcus Foundation; Duke University
6	NCT04400019/ Espanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Ainda não recrutando	25/05/2020	University of Malaga; Instituto de Investigacio*n* Biomedica de Malaga; Carlos III Health Institute
7	NCT04399252/ EUA	Suplemento de dieta	Lactobaciltus rhamnosus GG	Placebo	Ainda não recrutando	25/05/2020	Duke University
8	NCT04399746/ México	Antiparasitário; Antibiótico; Suplemento de dieta	Ivermectina; Azitromicina; Colecalciferol	Sem comparador	Recrutando	25/05/2020	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
9	NCT04399798/ Itália	Antineoplásico	Baricitinibe	Sem comparador	Ainda não recrutando	25/05/2020	IRCCS Policlinico S. Matteo
10	NCT04400682/ Turquia	Antiviral	Favipiravir em duas apresentações	Sem comparador	Ainda não recrutando	25/05/2020	Novelfarma IlavՃ San. ve Tic. Ltd. Sti.; Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center; Farmage*n* Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina
50	20/05/20	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
51	20/05/20	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
52	21/05/20	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONE*p* podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972